

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété
Intellectuelle
Bureau international



(43) Date de la publication internationale
17 juin 2004 (17.06.2004)

PCT

(10) Numéro de publication internationale
WO 2004/050092 A1

(5) Classification internationale des brevets⁷ :
A61K 31/4375, 35/78, A61P 33/02, C07D 471/16
[FR/FR]; 9, rue d'Arpajon, F-91470 Limours (FR).
POUPON, Erwan [FR/FR]; 1C, rue des Iris, F-92160 Antony (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :
PCT/FR2003/003459

(74) Mandataires : ORES, Béatrice etc.; Cabinet Ores, 36, rue de Saint Petersbourg, F-75008 Paris (FR).

(22) Date de dépôt international :
24 novembre 2003 (24.11.2003)

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Langue de dépôt : français

(84) États désignés (*regional*) : brevet ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(30) Données relatives à la priorité :
02/14729 25 novembre 2002 (25.11.2002) FR

Publiée :

— avec rapport de recherche internationale

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abréviations, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et abréviations" figurant au début de chaque numéro ordinaire de la Gazette du PCT.

(71) Déposants (*pour tous les États désignés sauf US*) : INSTITUT DE RECHERCHE POUR LE DEVELOPPEMENT [FR/FR]; 213, rue La Fayette, F-75480 Paris Cedex 10 (FR). UNIVERSITE NATIONALE D'ASUNCION [PY/PY]; Rio de la Plata y la gerenza, CC2511 Asuncion (PY).

(72) Inventeurs; et
(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : FERREIRA, Maria-Elena [PY/PY]; Juan de Mema, C/ Cerro Cora, Lugue (PY). FOURNET, Alain [FR/FR]; 506, chemin de Tastet, F-40590 Ossages (FR). ROJAS DE ARIAS, Antonleta [PY/PY]; C/ Concordia y Florida, 1165 Atilio Pena (PY). HOCQUEMILLER, Reynald

WO 2004/050092 A1

(54) Title: USE OF CANTHIN-6-ONE, PLANT EXTRACTS CONTAINING SAME AND DERIVATIVES THEREOF IN THE TREATMENT OF TRYPARASOMIASSES

(54) Titre : UTILISATION DE LA CANTHIN-6-ONE, DES EXTRAITS DE PLANTES LA CONTENANT ET DE SES DERIVES DANS LE TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CHAGAS

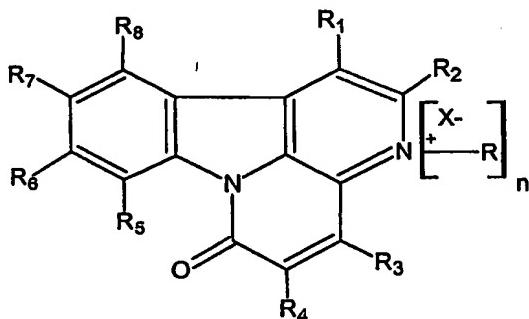
(57) Abstract: The invention concerns the use of canthin-6-one from plant extracts containing same, in particular canthin-6-one in the form of a *Zanthoxylum chiloperone* of the *angustifolium* variety, and some of its derivatives for making a medicine for the treatment of trypanosomiases, in particularly for treating Chagas disease.

(57) Abrégé : L'invention a pour objet l'utilisation de la canthin-6-one des extraits de plantes la contenant, en particulier de la canthin-6-one sous forme d'un extrait de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*, et de certains de ses dérivés pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement des trypanosomiases, en particulier au traitement des trypanosomiases.

REVENDICATIONS MODIFIEES

[reçues par le Bureau international le 02 juillet 2004 (02.07.04);
revendications originales 14 et 20 modifiées; autres revendications inchangées (6 pages)]

1. Utilisation pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement
d'une trypanosomiase d'un composé répondant à la formule (I) :



5

(I)

dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent indépendamment
10 l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et 15 l'iode,
- un groupement halogénoalkyle en C₁-C₁₂ dont la chaîne alkyle peut être linéaire, ramifiée ou cyclique, saturée ou insaturée, et le ou les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,
- une fonction hydroxyle,
- une fonction nitro -NO₂,
- une fonction cyano -CN
- une fonction -SH
- une fonction acide carboxylique -COOH
- une fonction amide -CONH₂
- une fonction amine -NH₂
- une fonction alcoxy en C₁-C₁₂ dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- une fonction ester d'alkyle en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé

- une fonction alkyl amide secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés,
- 5 ● une fonction alkylamine secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés,
- une fonction alkylthio en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 - un groupement hétérocyclique en C₂-C₆ comportant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'azote et l'oxygène,
- 10 ● un groupement -SO₂-NR'R'' ou un groupement -NR'-SO₂-R'' dans lesquels R' et R '' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé ;
- n représente 0 ou 1 ;
- 15 R représente un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- X⁻ représente un anion qui peut être choisi parmi les anions minéraux ou organiques.
- 20 2. Utilisation selon la revendication 1, caractérisée en ce que le composé de formule (I) est la canthin-6-one.
- 25 3. Utilisation de la canthin-6-one, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une trypanosomiase selon la revendication 2, caractérisée en ce que la canthin-6-one est présente sous forme d'un extrait de plante.
4. Utilisation selon la revendication 3, caractérisée en ce que la canthin-6-one est présente sous forme d'un extrait d'une plante choisie parmi : *Ailanthus altissima*, *Brucea antidysenterica*, *Eurycoma harmandiana*, *Peganum nigellastrum*, *Zanthoxylum elephantiasis* et *Zanthoxylum chiloperone*.
- 30 5. Utilisation selon la revendication 4, caractérisée en ce que la canthin-6-one est présente sous forme d'un extrait de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium*.
6. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement d'une trypanosomiase dans sa phase chronique et sa phase aiguë.
7. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour la fabrication d'un médicament destiné au traitement de la maladie de Chagas.
- 35 8. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 6 précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement d'une trypanosomiase causée par l'agent *Trypanosoma brucei*.

9. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 7 précédentes, caractérisée en ce qu'elle est destinée au traitement d'une trypanosomiase causée par l'agent *Trypanosoma cruzi*

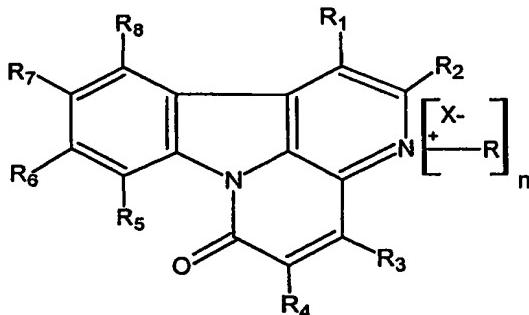
10. Utilisation selon la revendication 5, caractérisée en ce que l'extrait de plante contenant la canthin-6-one est obtenu par un procédé comportant une première étape qui consiste à broyer les écorces séchées du tronc de *Zanthoxylum chiloperone* var. *angustifolium* puis à les traiter par une solution alcaline aqueuse.

11. Utilisation selon la revendication 10, caractérisée en ce que l'extrait de plante contenant la canthin-6-one est obtenue par un procédé comportant une seconde étape consistant en une extraction par un solvant organique chloré.

12. Utilisation selon l'une quelconque des revendications 1 à 11 précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à être administré à une dose comprise entre 0,01 et 100 mg/kg/j de composé de formule (I), de préférence entre 0,1 et 50 mg/kg/j, encore plus préférentiellement entre 1 et 20 mg/kg/j.

13. Utilisation selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée en ce que le médicament est destiné à être administré par voie orale.

14. Composé répondant à la formule (I) :



20 (I)
dans laquelle R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇, R₈ représentent indépendamment l'un de l'autre :

- un atome d'hydrogène,
- un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- un atome d'halogène choisi parmi le chlore, le fluor, le brome et l'iode,
- un groupement halogénoalkyle en C₁-C₁₂ dont la chaîne alkyle peut être linéaire, ramifiée ou cyclique, saturée ou insaturée, et le ou les atomes d'halogène sont choisis parmi le fluor, le chlore, le brome et l'iode,

- une fonction hydroxyle,
 - une fonction nitro -NO
 - une fonction cyano -CN
 - une fonction -SH
 - une fonction acide carboxylique -COOH
 - une fonction amide -CONH₂
 - une fonction amine -NH₂
 - une fonction alcoxy en C₁-C₁₂ dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 - une fonction ester d'alkyle en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé
 - une fonction alkyl amide secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés,
 - une fonction alkylamine secondaire ou tertiaire dans laquelle le ou les groupements alkyle en C₁-C₁₂ peuvent être linéaires, ramifiés ou cycliques, saturés ou insaturés,
 - une fonction alkylthio en C₁-C₁₂, dans laquelle le groupement alkyle peut être linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
 - un groupement hétérocyclique en C₂-C₆ comportant 1 à 4 hétéroatomes choisis parmi le soufre, l'azote et l'oxygène
 - un groupement -SO₂-NR'R'' ou un groupement -NR'-SO₂-R'' dans lesquels R' et R '' représentent indépendamment l'un de l'autre un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé ;
- 25 n représente 0 ou 1 ;
- R représente un groupement alkyle en C₁-C₁₂ linéaire, ramifié ou cyclique, saturé ou insaturé,
- X⁻ représente un anion qui peut être choisi parmi les anions minéraux ou organiques, étant entendu que :
- 30 ○ l'un au moins de R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, R₆, R₇ et R₈ est différent de H, ou alors n=1, et
- lorsque n = 0, R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = R₆ = R₇ = H et R₈ = OCH₃ alors R₁ est différent de -OH et de -OCH₃,
- lorsque n = 0, R₁ = R₂ = R₃ = R₅ = R₆ = R₇ = R₈ = H alors R₄ est différent de -OCH₃,
- 35 ● lorsque n = 0, R₁ = R₂ = R₃ = R₄ = R₅ = R₇ = R₈ = H alors R₆ est différent de -OH et de -OCH₃,

- lorsque $n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_8 = H$ alors (R_6 , R_7) est différent de (-OCH₃, -OCH₃),
 - lorsque $n = 0$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$ alors R_1 est différent de -OCH₃,
 - lorsque $n = 0$, $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_8 = H$ alors R_7 est différent de -OH et R_7 est différent de -OCH₃,
 - lorsque $n = 0$, $R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = H$ et $R_1 = -OCH_3$ alors R_8 est différent de -OH,
 - lorsque $n = 1$, $X = Cl$, $R = CH_3$, $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$ et $R_3 = -OCH_3$ alors R_4 est différent de -OH.
15. Composé selon la revendication 14, caractérisé en ce que X- est choisi parmi : l'ion Cl⁻, l'ion Br⁻, l'ion I⁻, l'ion S²⁻, l'ion PO₃³⁻, l'ion NO₃⁻, l'ion acétate, l'ion oxalate, l'ion tartarate, l'ion succinate, l'ion maléate, l'ion fumarate, l'ion gluconate, l'ion citrate, l'ion malate, l'ion ascorbate, l'ion benzoate.
16. Composé selon la revendication 14 ou la revendication 15, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :
- R_3 représente un groupement NH₂ ou un groupement alkylamine en C₁-C₁₂ ou un groupement alkylamide en C₁-C₁₂ ou un hétérocycle en C₂-C₆ comprenant au moins une fonction amine ;
 - R_4 représente un groupement hydroxyle ou un groupement alcoxy en C₁-C₁₂ ;
 - $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$.
25. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 16, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :
- R_3 représente un groupement NH₂ ou un groupement alkylamine en C₁-C₆ ou un groupement alkylamide en C₁-C₆ ou un hétérocycle en C₂-C₆ comprenant au moins une fonction amine ;
 - R_4 représente un groupement hydroxyle ou un groupement alcoxy en C₁-C₆ ;
 - $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$.
30. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 17, caractérisé en ce que l'une ou plusieurs des conditions ci-dessous sont remplies :
- R_3 représente un groupement NH₂ ;
 - R_4 représente un groupement OCH₃ ;
 - $R_1 = R_2 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$.

19. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, caractérisé en ce que $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = R_6 = R_7 = R_8 = H$ et $n=1$, R est un groupement alkyle en C₁-C₆.

20. Composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 18, caractérisé en ce qu'il est choisi parmi :

- la 4-amino canthin-6-one ;
- l'iodure de N-méthyl canthin-6-one.

21. Médicament, caractérisé en ce qu'il comprend un composé selon l'une quelconque des revendications 14 à 20 dans un support pharmaceutiquement acceptable.